Veränderung des Blutzuckerspiegels durch Zufuhr von Salzen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Siegmund Binder

aus Krakau (Polen)

1934

Buchdruckerei Appel & Co., Wien, IX., Liechtensteinstr. 21

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor A. Gigon.

—■—

Promoviert am 12. Juli 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Veränderung des Blutzuckerspiegels durch Zufuhr von Salzen.

I. Einleitung.

Die grosse Bedeutung der Mineralien, bzw. Jonen, für alle Regulationsvorgänge im Organismus lässt Beziehungen zwischen Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel vermuten. Ein Indikator des KH-Stoffwechsels ist der Blutzuckerspiegel und die engere Fragestellung wäre also die nach Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Zufuhr, bzw. Entziehung von Mineralien.

Die meisten Autoren beschäftigten sich mit dem Einfluss der Reaktion des Körpers, der Azidose oder Alkalose, auf den Blutzucker. Die Veränderung der Reaktionslage wurde durch entsprechende Fütterung – z. B. Grünfutter oder Hafer – durch Zuführung von Salzen – NH_4Cl oder $NaHCO_3$, durch Einatmung von CO_2 zu erzielen versucht.

Die ersten einschlägigen Versuche stammen von Paul Ehrlich. Er hat Frösche teils in leicht angesäuertem, teils in $NaHCO_3$-haltigem Wasser gehalten. Die Sodabicarbonat-Frösche waren alle glykogenreicher als die „sauren" – Frösche.

Binswanger ⟨1⟩ liess Kaninchen und Katzen mit CO_2-Luftgemischen von zwischen 5 und 30 Vol% CO_2-Gehalt verschieden lange Zeit atmen. Er fand, dass bei CO_2-Gehalt unter 14 Vol% der Blutzucker bei Kaninchen keine Änderung erfährt, bei 14 bis 20 Vol% traten Steige-

rungen um 20 – 40mg%, bei über 20 Vol% bedeutende Steigerungen bis um 100mg% und mehr auf. Die Katzen reagierten auf CO_2-Einatmung mit noch viel höherem Zuckeranstieg, und zwar schon von 7 Vol% an.

Glykosurie nach Atmung mit CO_2-haltiger Luft fand schon früher Edie u. David ⟨zitiert nach Binswanger⟩. Die Versuche von Binswanger veränderten weitgehend die physiologischen Verhältnisse. Bei über 20 Vol% CO_2 sanken die Kaninchen in Narkose. Das erschwerte die Deutung dieser CO_2-Hyperglykämie.

Haldane, Wigglesworth u. Woodrow ⟨2⟩ machten ihre Untersuchungen an Menschen. Nach Einatmung von Luft mit 7 Vol% CO_2 durch $1^1/_2$ Std. wurde keine Veränderung des Blutzuckers gefunden, ebenso wenig nach Einnahme von 65g NH_4Cl im Laufe von drei Tagen. Dagegen Belastung mit 100g Dextrose bei einer Versuchsperson, deren Dextosetoleranz normal 200g überstieg, führte zum Anstieg des Blutzuckers auf 190mg% und zu mässiger Glykosurie. Nach Überventilation bis zum Auftreten der Tetaniezeichen und Absinken der CO_2-Alveolarspannung auf 12 mm Hg, und ebenso nach Einnahme von 0,6 g $NaHCO_3$ pro kg Gewicht blieb der Blutzucker meist unverändert, in einzelnen Fällen um ca. 20 mg% gestiegen. Aber ebenso wie vorher bei azidotischer Reaktionslage erzeugte hier, bei alkalotischer Reaktionslage, Belastung mit 100g Dextrose Hyperglykämie bis 195mg% und Glykosurie.

Collip und Backus ⟨zitiert nach Haldane⟩ fanden bei Überventilierung einmal einen Blutzuckeranstieg um 54mg%.

Elias ⟨3⟩ fand bei Hungerazidose oft Hyperglykämie und Glykosurie.

Abderhalden ⟨4, 5⟩ ernährte Kaninchen einerseits nur mit Grünfutter, andererseits nur mit Hafer. Die Alkalireserve des Blutes war bei Hafertieren deutlich geringer als bei Grünfuttertieren, ein Beweis für die Beeinflussung der Reaktionslage durch die einseitige Ernährung. Bei Grünfutter – also alkalotisch gemachten Tieren, traten nach Insu-

lingabe ⟨1 Einheit pro 200 g Gewicht⟩ nach $3^1/_2$ Std. Krämpfe bei Blutzuckerabfall von 130 mg% auf ca. 40 mg% auf. Bei Hafertieren traten keine Krämpfe nach derselben Insulindosis anf und der Blutzucker sank nur auf ca. 80 mg%. Auf Adrenalinzufuhr war die Reaktion umgekehrt: Die azidotischen Tiere zeigten eine viel hochgradigere Hyperglykämie als die alkalotischen ⟨z. B. 450 gegen 270 mg%⟩. Der aus diesen Experimenten gezogene Schluss war, dass das Säure-Basengleichgewicht in der Regulierung des Blutzuckers eine Rolle spielen dürfte, und zwar dass Alkalose die Insulinwirkung begünsti gt Azidose sie hemmt.

Zu anscheinend entgegengesetzten Resultaten gelangten Geiger und Kropf ⟨6⟩. Sie fanden bei Hafertieren nach Dextrosebelastung – 2g Dextrose pro kg – eine geringe Hyperglykämie, bei Grünfuttertieren nach derselben Belastung eine hochgradige Hyperglykämie. Daraus folgerten sie, dass die Wirkung des endogenen Insulins durch alkalotische bzw. azidotische Nahrung entgegengesetzt beeinflusst wird wie die des exogenen Insulins.

Bedeutungsvoll sind folgende weitere Befunde von Geiger und Kropf: Chronische Säurezufuhr – 6 Tage hindurch 25ccm $^n/_{10}$ HCl – erhöht die Belastungshyperglykämie, chronische Alkalizufuhr – 6 Tage hindurch 25ccm 10%ige $NaHCO_3$ – verringert sie. Bei Kombination von Grünfutter und Alkaligaben fällt jedoch das Resultat der Dextrosebelastung fast so niedrig aus wie bei Haferfütterung Und endlich bei Kombination von Haferfütterung und Säuregaben nähert sich das Resultat den Verhältnissen bei ausschliesslicher Grünfütterung.

Den Wiederspruch zwischen den Ergebnissen Abderhaldens und Geigers versuchte Mansfeld ⟨7⟩ durch die Deutung zu beseitigen, dass zwar durch alkalotische Reaktionslage des Körpers die Wirksamkeit des Insulins erhöht, zugleich aber und gerade deswegen durch einen Regulationsmechanismus die Produktion des Insulins, eventuell im überschiessenden Ausmass gesenkt wird. Das exogene Insulin wird also im alkalotischen Milieu eine verstärkte

Wirkung entfalten – siehe Abderhalden – dagegen wird bei Dextrosebelastung die endogene Insulinproduktion stärker gesenkt als es der Wirkungserhöhung entspricht.

Geiger selber meinte, dass „die auf die Toleranz ausgeübte Hafer- und Grünfutterwirkung unabhängig vom Säure- bzw. Alkalicharakter dieser Futterarten ist" und auf ihrem Kationengehalt beruht.

Gigon ⟨8, 9⟩ fand bei Fütterung von Kaninchen mit Harnstoff oder mit NH_4Cl stets Hyperglykämie, die nicht durch Azidose bedingt war. Er nimmt deswegen an, dass „der Traubenzucker in irgend einer Form dem Organismus für Verarbeitung von Amoniak bildenden Stoffen notwendig ist".

II. Methodik.

Die Versuche wurden an erwachsenen Kaninchen von 2300 bis 4000 g Gewicht ausgeführt. Die Tiere wurden mit gemischtem Futter ⟨Grünfutter, Hafer, Rüben⟩ ernährt. Das Versuchstier blieb ab Vorabend des Versuchstages bis Ende des Versuches nüchtern und bekam morgens mittels einer Magensonde die Lösungsmenge zugeführt. Um vergleichbare Resultate zu bekommen, wurde jedesmal die gleiche Equivalentmenge von Kationen gegeben und zwar bei monobasischen Salzen 17ccm einer 0,286-normalen Lösung pro kg, bei dibasischen Salzen die Hälfte davon. Auf diese Weise bekam das Versuchstier jedesmal die gleiche Menge an Kationen zugeführt. Vor der Salzfütterung und 1, 3 und 6 Std. nach der Fütterung wurde Blut aus der Ohrvene entnommen und der Zuckergehalt nach Hagedorn-Jensen bestimmt

Einige Male wurde die Salzlösung auch subkutan gegeben und zwar immee $^1/_5$ der peroralen Dosis.

Der Nüchternblutzucker bei Kaninchen schwankte zwischen 80 und 100 mg%, nur gelegentlich fiel er auf Werte von 60 – 70 mg%. Weiter zeigte sich bei fastenden Tieren ohne Salzeingabe ein Abfall des Zuckergehaltes gegen Abend um ca. 10–15 mg%

III. Resultate.

$KHSO_4$

Die Zufuhr von $KHSO_4$ – 0,286 normale Lösung entspricht der 3,896%igen Lösung – ergab keine merkliche Veränderung des Zuckerspiegels. Zwei Beispiele aus einer Serie von Versuchen:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
11 ⟨3800g⟩	84 mg%	92 mg%	82 mg%
9 ⟨3500g⟩	108,2 „	101,5 „	100 „

Ein jüngeres, 2200g schweres Tier zeigt eine rapide Steigerung des Blutzuckers von 103 mg% Nüchternwert auf 154 mg% nach 3 Stunden. Das Resultat ist jedoch unverwertbar, da das Tier am nächsten Tag eingegangen ist. Die Sulfate können also unter Umständen giftig sein.

KCl ⟨2,13%ige Lösung⟩

Auch KCl beeinflusst den Zuckerspiegl nicht. Beispiele:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
2 ⟨2200g⟩	81 mg%	77 mg%	82 mg%
24 ⟨2400g⟩	96 „	99 „	96 „

$CaCl_2.6H_2O$ ⟨6,2%ige Lösung⟩

Eine geringfügige Senkung des Zuckerspiegels in allen Versuchen liegt noch im bereiche der Fehlerquellen. Beispiele:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuck rwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
5 ⟨3500g⟩	87,5 mg%	81,3 mg%	82,4 mg%
18 ⟨3000g⟩	101 „	100 „	
19 ⟨3200g⟩	85 „	80 „	

$(NH_4)_2HPO_4$ (3,78%ige Lösung)

Keine bemerkbare Wirkung.

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
10 (3500g)	88,4 mg%	88 mg%	90 mg%

$NaHCO_3$ (2,4%ige Lösung)

Dieses Salz wirkt sicher alkalotisch. Nach Darreichung zeigte sich in einigen Versuchen eine geringe, im Bereich der Fehlerquellen liegende Hyperglykämie. Vielleicht wäre es angezeigt die Versuche mit höheren Dosen zu wiederholen

Beispiele:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
4 (3500g)	109 mg%	118 mg%	105,5 mg%
5 (3000g)	96 „	101 „	100 „

$Na_2HPO_4 : 12H_2O$. (10,25%ige Lösung)

Mit diesem Salz wie auch mit dem Mononatriumphosphat wurden viele Versuche angestellt als Kontrolle für die Wirkung der Kaliumphosphate. Eine geringe Erhöhung des Blutzuckers liegt im Bereich der Fehlerquellen. Beispiele:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
13 (3500g)	91,2 mg%	95,6 mg%	91 mg%
14 (3500g)	86,4 „	96,4 „	88,8 „
19 (3200g)	91 „	97 „	81 „

Subkutane Injektion des Salzes zeigt analoge Resultate:

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzinjektion	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzinjektion
7 (3500g)	100 mg%	100 mg%	
13 (3500g)	95 „	108 „	96 mg%

$Na\ H_2\ PO_4 \cdot 1\ H_2\ O$ ⟨3,95%ige Lösung⟩

Etwas stärkere hyperglykämische Wirkung als die von basischem Natriumphosphat.

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr
12 ⟨3800g⟩	92 mg%	104 mg%	93,8 mg%
4 ⟨3500g⟩	101,4 „	114,2 „	91,7 „

$K_2\ H\ P\ O_4$ ⟨4,98%ige Lösung⟩

Dieses Salz zeigt eine unverkennbare, die Fehlerquellen übersteigende Wirkung auf den Blutzucker im Sinne einer Erhöhung. Die Wirkung ist schwächer und schneller abklingend als die von saurem Kaliumphosphat. Zirka 6 Stunden nach Zufuhr der Lösung zeigt sich deutlich die reaktive Hypoglykämie.

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Bluzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 6 Stunden nach Salzzufuhr
7 ⟨3500g⟩	62,6 mg%	88 mg%		66,3 mg%
9 ⟨3500g⟩	88,9 „	130 „	83,3mg%	66,5 „
18 ⟨2300g⟩	93 „	102,2 „		73 „
15 ⟨2300g⟩	78,4 „	104,7 „		72 „
		Durchschnittszahl		
	80,7 „	106,7 „		69,45 „
		Nüchternwert als 100% gesetzt		
	100% „	132,2%		86,06%

$K\ H_2\ P\ O_4$ ⟨3,89%ige Lösung⟩

Fütterung mit diesem Salz, in geringerem Ausmasse auch die subkutane Injektion, führte zu einer beträchtlichen Erhöhung des Blutzuckers, welche meist nach 3 Stunden ihren Gipfel erreichte und auch nach 6 Stunden nicht ganz abgeklungen war.

Tier	Nüchternwert	Blutzuckerwert 1 Stunde nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 3 Stunden nach Salzzufuhr	Blutzuckerwert 6 Stunden nach Salzzufuhr
18 ⟨2300g⟩	86 mg%	146 mg%	156,2 mg%	110 mg%
7 ⟨3500g⟩	70,6 „	109 „	80 „	68,3 „
9 ⟨3500g⟩	77,3 „	106 „	155,2 „	112 „
5 ⟨3500g⟩	100 „	151 „	105 „	71,2 „
1 ⟨3500g⟩	99 „	125 „	161 „	105 „
		Durchschnittszahl		
	86,6 „	127,4 „	131,5 „	93,3 „
		Nüchternwert als 100% gesetzt.		
	100% „	147,1%	151,85%	107,73%
		Ein Beispiel für die subkutane Injektion:		
4 ⟨3500g⟩	83,4 mg%	93,4 mg%	108 mg%	70 mg%

K H_2 P O_4 plus Insulin.

Zur Überprüfung der Blutzuckersteigerung durch KH_2PO_4 wurde gleichzeitig peroral das Salz gegeben und Insulin, eine Einheit auf 200g Gewicht, subkutan gespritzt. Das Kontrolltier bekam nur Insulin.

Tier	Bekommen	Nüchternwert	Blutzucker nach 1 Std.	Blutzucker n. $2^1/_2$ Std.	Krämpfe
10 ⟨3700⟩	KH_2PO_4 & Insulin	85 mg%	54,8 mg%	25,2 mg%	— — —
12 ⟨4300⟩	nur Insulin	82 „	45 „	7 ⟨?⟩	+ + +
12 ⟨4300⟩	KH_2PO_4 & Insulin	88 „		35 „	— — —

IV. Diskussion.

1. Von allen untersuchten Salzen zeigten die Kaliumphosphate eine beträchliche Blutzuckererhöhung, die Natriumphosphate eine geringe hyperglykämische Wirkung, das Chlorkalzium eine angedeutete hypoglykämische Wirkung.

2. Die abgeschwächte aber gleichsinnige Wirkung von K_2HPO_4 in Vergleich mit KH_2PO_4 erklärt sich vielleicht da-

durch, das K_2HPO_4 im Magen folgende Umsetzung mit Salzsäure erfährt: $K_2HPO_4 + HCl = KH_2PO_4 + KCl$.

Die Unwirksamkeit von KCl haben die Versuche erwiesen. Somit deckt sich bei der von uns gewählten Dosierung – Equivalent-Mengen von Kationen – die Eingabe von alkalischem K_2HPO_4 mit der Eingabe einer halben Dosis des sauren KH_2PO_4.

3. Die Wirkung der sauren Kaliphosphate hat aber sicher nichts mit Acidose zu tun, da das gleichfalls sauer reagierende NaH_2PO_4 eine kaum angedeutete Hyperglykämie erzeugt.

4. Ebenso wenig lässt sich die Wirkung der Kaliumphosphate auf den Kation oder Anion allein zurückführen, da weder KCl noch $\langle NH_4\rangle_2HPO_4$ sich als wirksam erwiesen haben. Es muss also die Wirkung des Salzes als ganzes angenommen werden, ohne etwas Näheres über deren Mechanismus aussagen zu können. Vielleicht kann sich hier die Heranziehung von Gedankengängen, wie sie R. Keller ⟨10, 11⟩ entwickelt hat, fruchtbar erweisen. Nach Keller wandern im Gewebe die Salze ebenso wie die gelösten organischen Stoffe nicht als Jonen, sondern als undissoziierte Moleküle. Nur als solche ⟨bzw. als Jonenpaare⟩ können sie die Zellmembranen passieren. Rein empirisch kann man alle Stoffe in zwei Gruppen einteilen, von denen die eine zu Zellorten mit positivem Potential, die andere zu Orten mit negativem Potential wandert. Zur ersten Gruppe gehört nach Keller ebenso Dextrose, wie auch Kalisalze, Magnesiumsalze, Sulfate Phosphate. Das Leberparenchym wie alle Speicherorgane gehört zu „positiven Orten".

Man könnte also eine ganz naive Vorstellung bilden, dass die Glukose durch die Kaliphosphate zeitweilig aus dem Speicher verdrängt wird infolge einer lokalen Konkurrenz am Ort der Speicherung.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Gigon, dem Vorstand der medizinischen Polyklinik, für die Anregung zu dieser Arbeit und Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. **Binswanger:** „Pflügers Archiv" 193 (1922).
2. **Haldane, Wigglesworth, Woodrow:** „Proc. Royal Society London" 96 (1924)
3. **Elias:** „Biochem. Zeitschrift" 48 (1913)
4. **Abderhalden:** „Pflügers Archiv" 205 (1924)
5. „ „ „ 206 (1924)
6. **Geiger, Kropf:** „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmazie" 139 (1929).
7. **Mansfeld:** „Karlsbader Vorträge Bd. 11 (1930)
8. **Gigon:** „Verh. des d. Kongr. f. inn. Med." 39 (1927)
9. **Gigon:** „ Schweizer med. Wochenschr." (1929)
10. **Keller:** „Protoplasma" 19 (1933)
11. „ „Med. Klinik Nr. 11 (1924)